

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-194108

(43)公開日 平成11年(1999) 7月21日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I
G 0 1 N 27/26	3 7 1	G 0 1 N 27/26 3 7 1 A
C 1 2 Q 1/00		C 1 2 Q 1/00 B
G 0 1 N 27/416		G 0 1 N 33/483 F
33/483		33/66 C
33/66		27/46 3 3 8

審査請求 未請求 請求項の数 8 FD (全 5 頁)

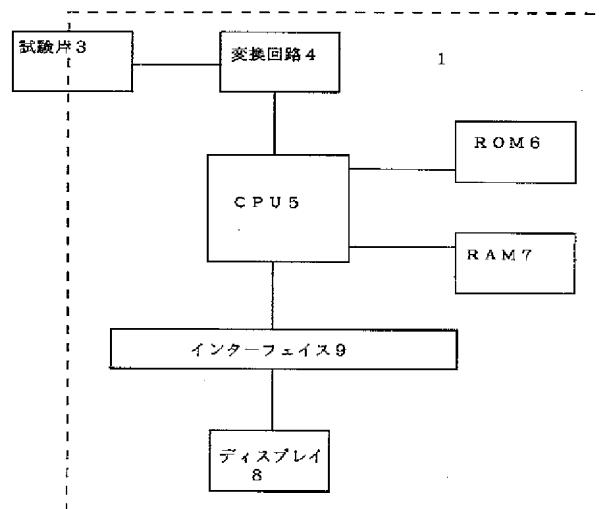
(21)出願番号	特願平10-13450	(71)出願人	000141897 株式会社京都第一科学 京都府京都市南区東九条西明田町57番地
(22)出願日	平成10年(1998) 1月6日	(72)発明者	佐藤 義治 京都府京都市南区東九条西明田町57番地 株式会社京都第一科学内
		(72)発明者	奥田 久 京都府京都市南区東九条西明田町57番地 株式会社京都第一科学内
		(74)代理人	弁理士 矢野 正行

(54)【発明の名称】 共存物質の存在下における成分量の測定方法及び測定装置

(57)【要約】

【課題】共存物質が測定値に及ぼす影響を自動的に補正するのに適した測定方法及び測定装置を提供する。

【解決手段】測定試料を用いて測定されたある物性における値に基づいて測定試料中の測定成分の含有量を求める方法であって、測定試料中で測定成分と共存する他の物質の含有量に当該測定値が影響される場合において、共存物質の含有量  $H_t$  が既知の測定試料を用いて測定された上記物性における値を、共存物質の含有量  $H_t$  と上記物性において予め設定した設定値  $V$  との対応関係を表す補正用テーブルに基づいて、 $H_t$  が一定の基準値  $H_{t_s}$  であるとしたときの値  $V_c$  に補正することを特徴とする。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】測定試料を用いて測定されたある物性における値に基づいて測定試料中の測定成分の含有量を求める方法であって、測定試料中で測定成分と共存する他の物質の含有量に当該測定値が影響される場合において、共存物質の含有量  $H_t$  が既知の測定試料を用いて測定された上記物性における値を、共存物質の含有量  $H_t$  と上記物性において予め設定した設定値  $V$  との対応関係を表す補正用テーブルに基づいて、 $H_t$  が一定の基準値  $H_{ts}$  であるとしたときの値  $V_c$  に補正することを特徴とする測定方法。

【請求項2】更に  $H_t$  が基準値  $H_{ts}$  であるときの前記物性において予め設定した設定値  $V$  と、この設定値  $V$  に対応する対応成分量との対応関係を表す主テーブルに基づいて前記補正值  $V_c$  から測定成分量を導き出す請求項1に記載の測定方法。

【請求項3】前記測定成分がグルコースであり、共存物質が血球成分である請求項1に記載の測定方法。

【請求項4】前記物性がグルコースの酸化反応に起因して発生する電流である請求項3に記載の測定方法。

【請求項5】測定試料を用いて測定されたある物性における値に基づいて測定試料中の測定成分の含有量を求める装置であって、測定試料中で測定成分と共存する他の物質の含有量に当該測定値が影響されるものにおいて、共存物質の含有量  $H_t$  と上記物性において予め設定した設定値  $V$  との対応関係を表す補正用テーブルと、共存物質の一定の含有量  $H_{tk}$  を保持する  $H_{tk}$  ファイルと、

測定試料を用いて測定された上記物性における値を、補正用テーブルと  $H_{tk}$  とにに基づいて、 $H_t$  が一定の基準値  $H_{ts}$  であるとしたときの値  $V_c$  に補正する演算手段とを備えていることを特徴とする測定装置。

【請求項6】更に  $H_t$  が基準値  $H_{ts}$  であるときの前記物性において予め設定した設定値  $V$  と、この設定値  $V$  に対応する対応成分量との対応関係を表す主テーブルを備え、前記演算手段が、主テーブルに基づいて前記補正值  $V_c$  から測定成分量を導き出す請求項5に記載の測定装置。

【請求項7】前記測定成分がグルコースであり、共存物質が血球成分である請求項5に記載の測定装置。

【請求項8】前記物性がグルコースの酸化反応に起因して発生する電流である請求項7に記載の測定装置。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

【発明の属する技術分野】この発明は、測定試料中の測定成分の含有量が他の成分量に影響される場合における当該測定成分量を測定する方法及び測定装置に属する。この測定方法及び測定装置は、医療分野において、簡易且つ迅速に血糖値を測定するために好適に利用されうる。

**【0002】**

【従来の技術】測定試料中の測定成分の含有量が他の成分量に影響されるために、測定成分の含有量を正確に測定できない場合がある。例えば、乾燥した試薬と血液（測定試料）とを反応させる、いわゆるドライケミストリーによる血糖値測定システムがそれである。ドライケミストリーは、専門技術を要する液体試薬の準備や廃棄などの面倒な操作も高価な設備も不要であることから、緊急検査のため、診察前検査のため、又は患者自らが簡単に血糖値を測定するための手段として好ましく利用されている。

【0003】従来のドライケミストリーによる測定システムとして、反射率測定法と固定化酵素電極法とが知られている。反射率測定法は、試験片に発色試薬を固定しておき、これを測定試料と反応させたときの試薬の色相の変化を、光源から発せられた光の反射率として測定することを原理とする。

【0004】固定化酵素電極法の場合、血糖値測定用の試験片には電極が形成され、電極上にグルコース酸化酵素（GOD）及び電子伝達体であるフェリシアン化カリウムが固着されている。そして、GODが血中のグルコースをグルコン酸に酸化すると同時にフェリシアン化物イオンに電子を与えてフェロシアン化物イオンとする。ここで電極間に一定電圧をかけるとフェロシアン化物イオンは電子を陽極に与え、フェリシアン化物イオンに戻るとともに電流が発生する。この電流量を測定することを原理とする。測定成分がグルコースではなく乳酸である乳酸値測定用試験片には、GODに代えて乳酸酸化酵素（LOD）が固着される。又、電子伝達体はフェリシアン化物イオンに限らず、フェロセンでも良い。

【0005】いずれの原理も測定試料中の液体部分（血糖測定の場合は血清部分）を測定対象とするために、測定試料中の固体物（血糖測定の場合は主として赤血球）の量によって、測定値が影響される。即ち、反射率測定法においては、固体物が多いほど相対的に液体量が少なくなるので、試薬の溶出速度が遅くなつて発色し難くなる。また、固定化酵素電極法においては、固体物が電極に付着して電極の有効面積を減じる。従って、いずれの原理に基づいて測定しても、固体物が多いほど、測定値から算出される測定成分含有量が真の含有量よりも低くなる。そこで、固体物の量と測定値との相関関係を表す検量線を予め作成し、この検量線に基づいて測定値を補正する方法が考えられる。

**【0006】**

【発明が解決しようとする課題】しかし、固体物の量と測定値との相関関係は、測定成分の真の含有量によって異なり、一次回帰も二次回帰もできず、多変量解析式にも乗らないため、これを装置に記憶させることができない。従って、ドライケミストリーによる測定システムにおいて、共存物質の影響を測定装置で自動的に補正する

ことができなかった。それ故、この発明の目的は、共存物質が測定値に及ぼす影響を自動的に補正するのに適した測定方法及び測定装置を提供することにある。

#### 【0007】

【課題を解決するための手段】その目的を達成するために、この発明の測定方法は、測定試料を用いて測定されたある物性における値に基づいて測定試料中の測定成分の含有量を求める方法であって、測定試料中で測定成分と共存する他の物質の含有量に当該測定値が影響される場合において、共存物質の含有量  $H_t$  が既知の測定試料を用いて測定された上記物性における値を、共存物質の含有量  $H_t$  と上記物性において予め設定した設定値  $V$  との対応関係を表す補正用テーブルに基づいて、 $H_t$  が一定の基準値  $H_t s$  であるとしたときの値に補正することを特徴とする。

【0008】この測定方法では、共存物質の含有量  $H_t$  が既知量（例えば  $H_t k$  とする）である測定試料を用いる。例えれば血液である。従って、 $H_t k$  が不明であるときは予め  $H_t k$  を他の適当な方法又は装置で求めておく。 $H_t k$  はヘマトクリット値（赤血球容積）のように測定試料の採取源（ヘマトクリット値の場合は検査対象者）に固有であれば、最初の測定時に求めるだけではなく、次回以後はその値を利用することができる。

【0009】そして、この測定試料を用いて上記物性を測定する。この物性は試料中の測定成分量に応じて変化するものであればよい。例えれば光透過率のように試料単独の物性に限らず、試料を発色試薬と反応させて得られる反応後試料の光反射率や酸化還元試薬と反応させて取り出される電流電圧値も含まれる。説明の便宜上、この測定値を  $V_m$  とする。また、上記の補正用テーブルを準備しておく。補正用テーブル中の  $H_t$  と  $V$  との対応関係については、測定成分及び共存物質のいずれの含有量も既知の種々の測定試料を用いて上記物性における値を測定し、これを設定値とすることにより求めることができる。説明の便宜上、測定成分含有量  $G$  毎に  $H_t$  と  $V$  が対応づけられて  $H_t$  が列方向に、 $V$  が行方向に各々サイズ順にソートされているものとする。この場合、補正用テーブルは、測定成分の既知量  $G$  がパラメータとなる。ただし、配列方向は限定されない。

【0010】次に補正用テーブルに基づいて、 $V_m$  を  $H_t$  が一定の基準値  $H_t s$  であるとしたときの値に補正する。これは通常、先ず補正用テーブルのデータからから比例配分して  $H_t$  が  $H_t k$  であるときの  $V_m$  に最も近い2つの  $V$  値を求め、これら2つの  $V$  値から  $H_t$  が  $H_t s$  であるとしたときの  $V$  値を求める。その後は、得られた  $V$  値から検量線などにより測定成分量を導き出しても良いが、検量線の直線性が悪い場合などは予め  $V$  値と対応成分量との対応関係を表す主テーブルを準備しておき、この主テーブルに基づいて測定成分量を導き出すと良い。このように補正用テーブルに基づいて  $V_m$  を  $H_t$  が

基準値  $H_t s$  であるとしたときの値に補正したうえで、補正值  $V_c$  から測定成分量を導き出すので、 $H_t$  による影響如何にかかわらず、高精度に測定成分量を導出することができる。

【0011】この発明の測定方法を実施する適切な測定装置は、測定試料を用いて測定されたある物性における値に基づいて測定試料中の測定成分の含有量を求める装置であって、測定試料中で測定成分と共存する他の物質の含有量に当該測定値が影響されるものにおいて、共存物質の含有量  $H_t$  と上記物性において予め設定した設定値  $V$  との対応関係を表す補正用テーブルと、共存物質の一定の含有量  $H_t k$  を記憶する  $H_t k$  ファイルと、測定試料を用いて測定された上記物性における値を、補正用テーブルと  $H_t k$  とに基づいて、 $H_t$  が一定の基準値  $H_t s$  であるとしたときの値に補正する演算手段とを備えていることを特徴とする。

【0012】補正用テーブルは通常、記憶装置に記憶される。一旦補正用テーブルを作成すれば改訂されるまで利用する必要があるので、ROMに格納しておくと良い。 $H_t k$  は、測定試料の性質によって異なるので、測定の度に更新する必要がある。従って、RAMに格納しておくと良い。ただし、同じ個体を採取源とする測定試料間では通常、 $H_t k$  は同じ値であるので採取源が同じである限り2回目以降の測定時には更新の必要はない。更に主テーブルに基づいて前記補正值  $V_c$  から測定成分量を導き出す場合、主テーブルも補正用テーブルと同じ記憶装置に記憶させておく。演算手段は通常CPU及びコンピュータプログラムで実現可能であるが、これと等価の制御回路であってもよい。

#### 【0013】

【発明の実施の形態】前記測定成分は例えグルコースであり、共存物質は例え血球成分である。特に共存物質が赤血球であるとき、その含有量はヘマトクリット値で表される。ヘマトクリット値は各個人毎に一定があるので、測定装置を個人用とすれば、一旦  $H_t k$  をファイルに格納すれば同じ人物が装置を使用する限り  $H_t k$  ファイルを更新する必要がない。前記物性は好ましくはグルコースの酸化反応に起因して発生する電流である。血糖値と電流量とが対応しているので、高精度に測定できるからである。

【0014】図1に本発明の実施形態である血糖値測定装置の構成を示す。この装置は、固定化酵素電極法を原理とする。装置1は、本体2及び測定用の試験片3からなる。試験片3には電極が形成され、電極上にグルコース酸化酵素(GOD)及び電子伝達体であるフェリシアン化カリウムが固着されている。本体2は、試験片3が出力する電流値を電圧値に換算しデジタル値に変換する変換回路4、CPU5、ROM6、RAM7及びディスプレイ8を装備している。試験片3には一对の電極が設けられ、この電極にGOD及びフェリシアン化カリウム

が固定されている。RAM7にはHt kファイルが格納されている。ROM6には補正用テーブル及び主テーブルが記憶されているほか、所定のプログラムが格納されている。プログラムは、それらのテーブルと変換回路4の出力値とHt k値とに基づいて測定成分量を導き、インターフェイス9を介してディスプレイ8に表示するよう組まれている。

#### 【0015】

##### 【実施例】—実施例1—

本例では、ヘマトクリット値39%の患者が図1の測定装置を用いて血糖値を測定する場合について説明する。

補正用テーブルとして表1のものをROMに記憶させる。このテーブルは、種々のヘマトクリット値及び血糖値の血液を用いて、グルコースの酸化反応に起因して発生する電流量を電圧量に換算し、これを設定値として列挙したものである。各設定値は、ヘマトクリット値が45%のときの、あるグルコース濃度G50に対応する電圧量が40mV、それ以上のグルコース濃度G100-G600に対応する電圧量も濃度に応じて増加するよう各々所定の増幅率で增幅されたものである。

#### 【0016】

##### 【表1】

[単位:mV]

Ht[%] G	20	25	35	45 (基準)	55	65
G50	41.4	41.1	40.6	40.0	39.4	38.9
G100	72.5	72.0	71.0	70.0	69.0	68.0
G200	135.3	132.2	126.1	120.0	113.9	107.8
G400	236.7	231.4	220.7	210.0	199.3	188.6
G600	349.5	341.6	325.8	294.2	278.2	278.4

【0017】補正前の変換回路4の出力値Vmは45mVである。表1において、Ht k = 39はHt = 35とHt = 45との間にあり、Vm = 45はV = 40.0とV = 70.0との間にある。目的は下記表2のzを求めることにある。

#### 【0018】

##### 【表2】

[単位:mV]

Ht[%] G	35	39	45 (基準)
G50	40.6	x	40.0
		45	z
G100	71	y	70.0

表3であり、ROMに記憶されている。この主テーブルは、試験片の製造ロット毎に予め複数用意しておき、測定に用いた試験片に最もフィットするものを選択することもできる。以上の演算をCPUが瞬時に行う。

#### 【0020】

##### 【表3】

V [mV]	Glu [mg/dl]
40.0	50
70.0	100
120.0	200
210.0	400
310.0	600

【0019】先ずxを求める。 $(40.0 - 40.6) / (45 - 35) = (40.0 - x) / (45 - 39)$ より、 $x = 40.36$ となる。同様にしてy = 70.60となる。得られたxとyの値を、 $(70.0 - 40.0) / (y - x) = (z - 40.0) / (45 - x)$ に代入し、 $z = 44.6$ が得られる。これを主テーブルと対照させて比例配分により測定成分量である血糖値を求める。主テーブルは

#### 【0021】—実施例2—

本例では、ヘマトクリット値28%の患者が図1の測定装置を用いて血糖値を測定する場合について説明する。補正前の変換回路4の出力値Vmは45mVである。表2に代わって表4におけるx、y及びzを演算する以外は実施例1と同様である。 $(40.6 - 41.1) / (35 - 25) = (40.6 - 41.6) / (35 - 28)$

$x)/(35-28)$ より、 $x = 40.95$ となる。同様にして $y = 71.70$ となる。得られた $x$ と $y$ の値を、 $(70.0-40.0)/(y-x) = (z-40.0)/(45-x)$ に代入し、 $z = 43.95$ が得られる。

## 【0022】

【発明の効果】本発明の方法によれば、共存物質の影響により検量線を作成することのできない測定成分であっても、その含有量を高精度に瞬時に測定することができる。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】実施形態の測定装置の構成を示すブロック図である。

【表4】

[ 単位 : mV ]

G	Ht 2 5	2 8	3 5
G 5 0	41.1	x	40.6
		45	
G 1 0 0	72.0	y	71.0

【図1】

